

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP2005/022412

International filing date: 30 November 2005 (30.11.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-348425  
Filing date: 01 December 2004 (01.12.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 January 2006 (12.01.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 1 2 月 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 3 4 8 4 2 5

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号  
J P 2 0 0 4 - 3 4 8 4 2 5  
The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

出 願 人  
Applicant(s): 大塚製薬株式会社

2 0 0 5 年 1 2 月 2 1 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

中 嶋



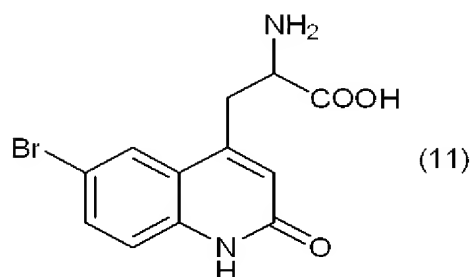
【書類名】 特許願  
【整理番号】 197458  
【提出日】 平成16年12月 1日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D215/14  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県板野郡藍住町乙瀬字出来地3 1－1 T．TスクエアB 2  
                    0 3  
    【氏名】 西谷 新二  
【発明者】  
    【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野1 0 9 0－1 1  
    【氏名】 福田 宣夫  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000206956  
    【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
    【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100068526  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 田村 恭生  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100126778  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 品川 永敏  
    【電話番号】 06-6949-1261  
    【ファクシミリ番号】 06-6949-0361  
    【連絡先】 担当  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 223643  
    【納付金額】 16,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0311699

【書類名】 特許請求の範囲

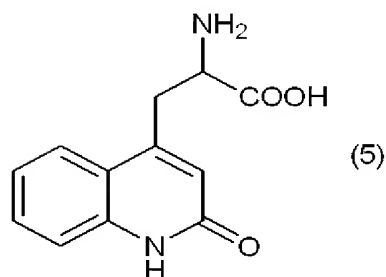
【請求項 1】

不純物として式（11）の6-ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物を含有する式（5）のカルボスチリルアミノ酸化合物またはその塩を、塩基性水溶液中、水素及び触媒の存在下に還元処理して、不純物の式（11）の化合物を選択的に還元してカルボスチリルアミノ酸化合物（5）に変換し、次いで、塩基性水溶液中、カルボスチリルアミノ酸化合物（5）に、4-クロロベンゾイルクロリドを反応させて式（1）のレバミピドに導くことを特徴とするレバミピドの改良製造法。

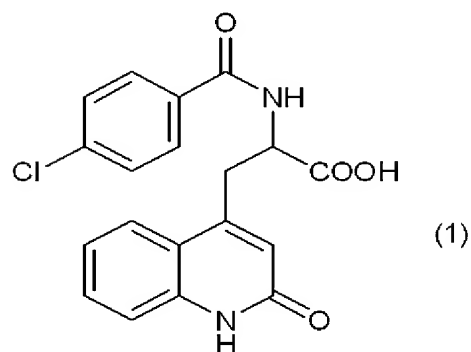
【化 1】



【化 2】



【化 3】



【書類名】 明細書

【発明の名称】 レバミピドの改良製造法

【技術分野】

【０００１】

本件は、胃潰瘍等の治療剤として有用なレバミピドを高純度且つ高収率で製造するレバミピドの改良製造法に関する。

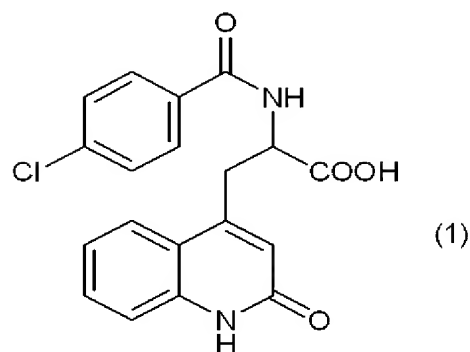
【背景技術】

【０００２】

レバミピドは、下記式（１）で示されるカルボスチリル化合物（化学名：２－（４－クロロベンゾイルアミノ）－３－〔２（１Ｈ）－キノリノン－４－イル〕プロピオン酸）であって、胃潰瘍、急性胃炎、または慢性胃炎の急性悪化期に現れる胃粘膜病変に対する優れた治療効果を示す薬剤である。

【０００３】

【化１】



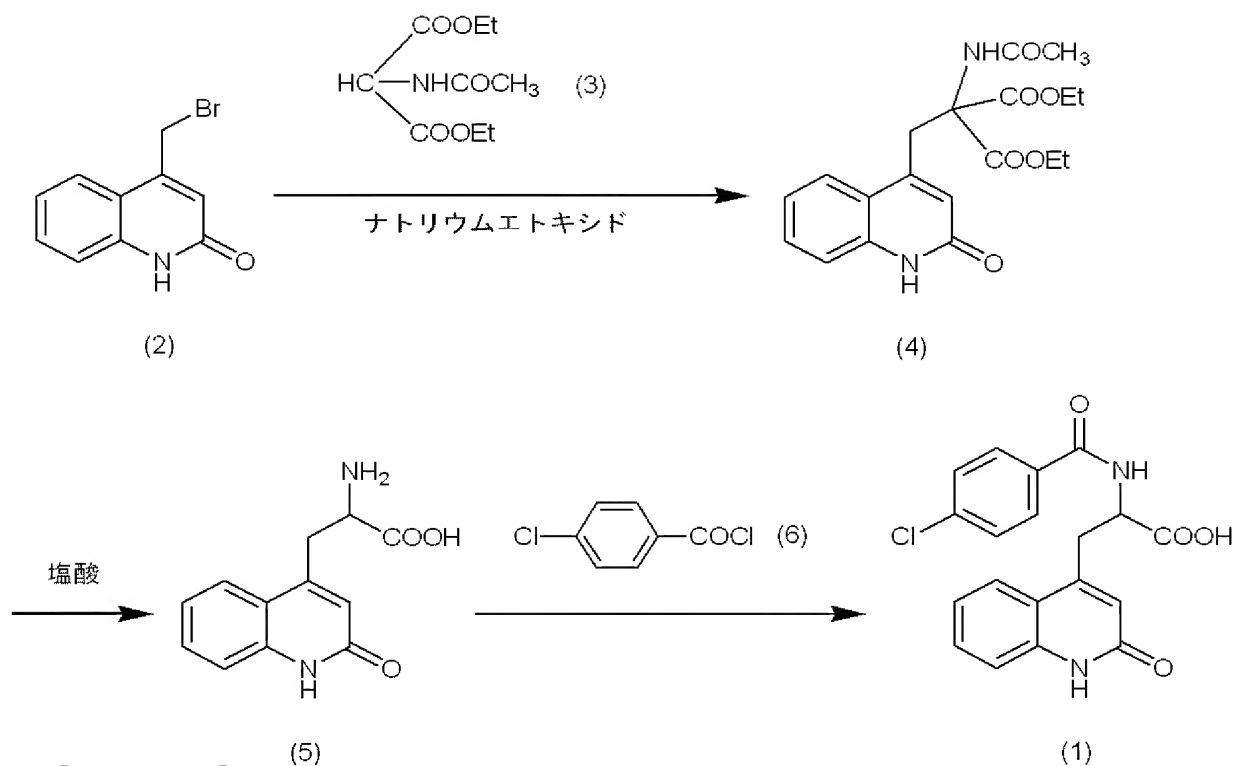
【０００４】

レバミピドの製造方法としては、例えば下記反応式１に示す方法が知られている（特許文献１）。すなわち、ブロモメチルカルボスチリル（２）をナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にジエチルアセトアミドマロネート（３）と反応させてマロネートカルボスチリル化合物（４）を得、この化合物を塩酸等の鉱酸で加水分解及び脱炭酸させてカルボスチリルアミノ酸化合物（５）を製造した後、４－クロロベンゾイルクロリド（６）でアシル化させて目的とする式（１）のレバミピドを製造する。

【０００５】

【化 2】

反応式 1



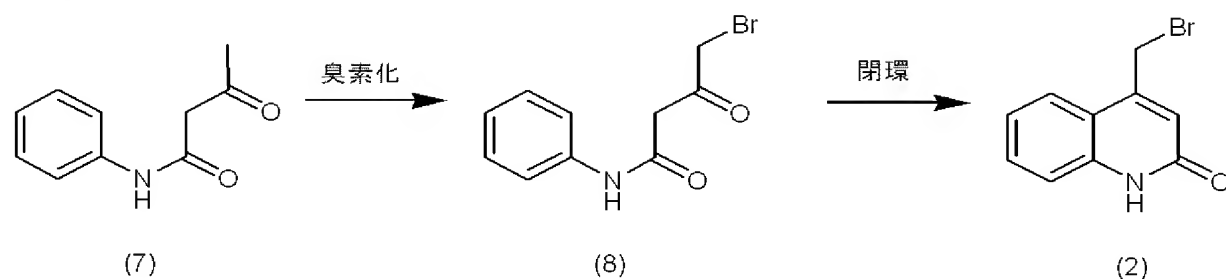
【 0 0 0 6 】

上記出発物質のプロモメチルカルボスチリル (2) は、例えば下記反応式 2 に示すように、アセト酢酸アニリド (7) を臭素や N-ブロモコハク酸イミドなどで臭素化して式 (8) の化合物とし、次いで濃硫酸などの縮合剤を用いて閉環させて得られるが、その生成物には臭素化反応由来の副生成物のひとつである下記式 (9) で示される 6-ブロモカルボスチリル化合物が不純物として含まれる。

【 0 0 0 7 】

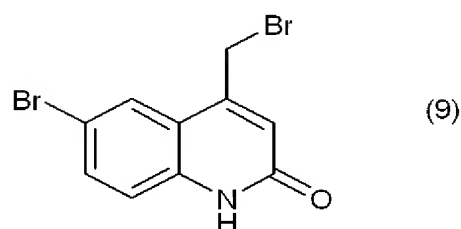
【化 3】

反応式 2



【 0 0 0 8 】

【化 4】



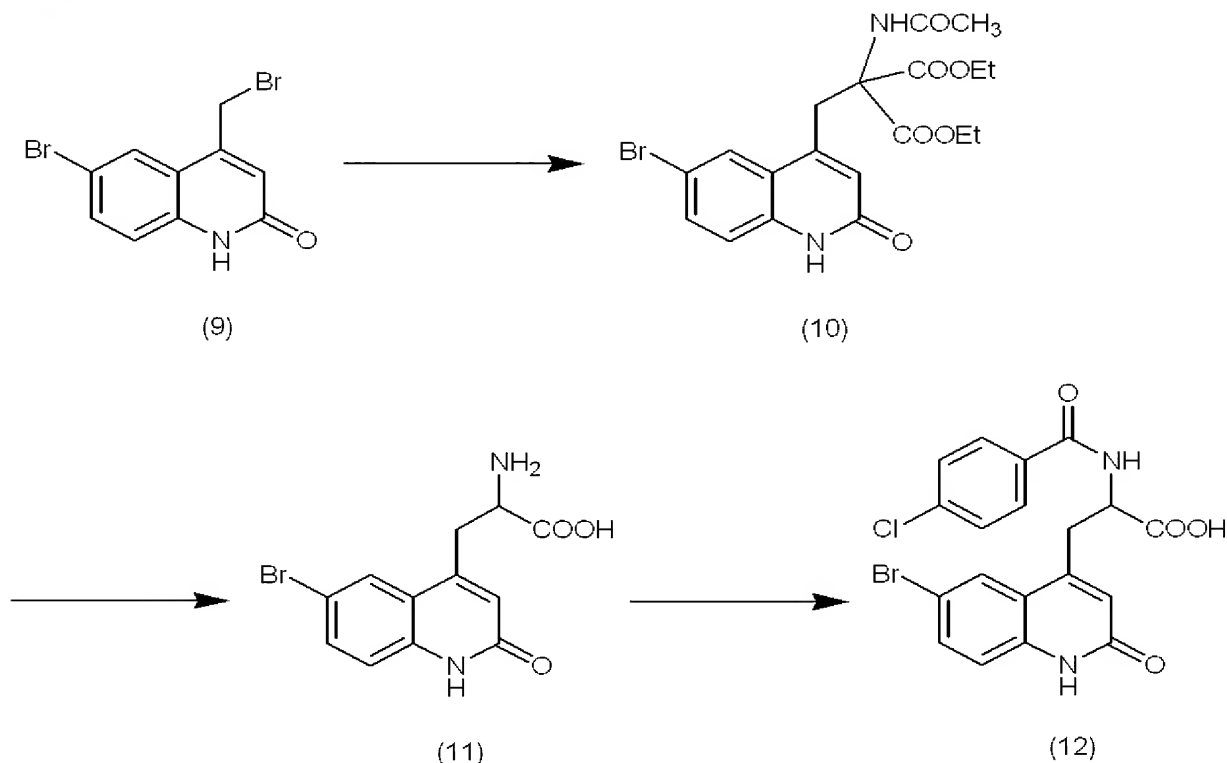
【 0 0 0 9 】

上記ブロモメチルカルボスチリル（２）中に混在する不純物の６－ブロモカルボスチリル化合物（９）は、上記反応式１にしたがって、ブロモメチルカルボスチリル（２）をレバミピド（１）に導く際、下記反応式３に示すようにブロモメチルカルボスチリル（２）と同様の挙動を示し、それぞれ対応する式（１０）および式（１１）で示される化合物を経て、式（１２）で示される対応する６－ブロモ化合物に導かれ、目的物のレバミピド（１）中に混在する。

【 0 0 1 0 】

【化５】

反応式３



【 0 0 1 1 】

なお、該不純物の６－ブロモカルボスチリル化合物（９）は、前記反応式２に示す方法における臭素化反応条件の制御、例えば式（７）のアセト酢酸アニリドに対する臭素の使用量を等モル若しくは等モル以下とし、反応温度を５０℃以下で実施するなどの手段をとることによりある程度はその生成量を抑制することは可能であるが、反応条件の制御だけでは所望のブロモカルボスチリル（２）の収率を大きく低下させることなく６－ブロモカルボスチリル化合物（９）の生成を制御するのには限界がある。

【 0 0 1 2 】

したがって、目的とするレバミピド（１）を医薬として用いるには、かかる混在する６－ブロモ化合物（１２）を除去する必要があるが、その除去は極めて困難で、再結晶法や溶媒による洗浄法によっても十分に除去されず、またそれら操作中に目的物のレバミピドが損失するなどの欠陥があり、高純度のレバミピドを高収率で得ることは難しい。このような観点から、ブロモメチルカルボスチリル（２）中に混在する６－ブロモカルボスチリル化合物（９）を除去することを検討した。

【 0 0 1 3 】

しかして、ブロモメチルカルボスチリル（２）から混在する６－ブロモカルボスチリル化合物（９）を除去する方法としては、種々の溶媒からの再結晶や種々の溶媒を用いる分散洗浄操作による方法などが考えられるが、十分な除去効果が得られないか、または例え

ば、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、1－メチル－2－ピロリドンなどを使用した場合にはある程度の除去効果は認められるが、その場合でもブロモメチルカルボスチリル（2）の濾液への損失が大きく実用的でないという問題がある。

#### 【0014】

またその不純物の6－ブロモ体を以後の段階、すなわち前記反応式1におけるマロネートカルボスチリル化合物（4）からの対応6－ブロモ体（10）の除去、さらにカルボスチリルアミノ酸化合物（5）からの対応6－ブロモ体（11）の除去も同様の問題がある。

【特許文献1】特開昭60－19767号公報

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0015】

しかして、これら一連の工程において、いずれの段階で不純物である6－ブロモ体を除去するのが望ましいかについて種々検討した結果、アシル化による目的のレバミピドに導く直前に、該不純物の6－ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物（11）を含有するカルボスチリルアミノ酸化合物（5）を還元処理することにより該6－ブロモ体（11）のみを選択的に還元して有用なカルボスチリルアミノ酸化合物（5）に変換することができ、ついでその反応生成物をアシル化に付すことにより所望の高純度のレバミピドが高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0016】

本発明の目的は、医薬として有用なレバミピドをより容易に高純度且つ高収率で製造できる改善された方法を提供することである。

#### 【0017】

本発明の他の目的は、レバミピドを製造するための一連の工程中に副生する6－ブロモ体を効率よく除去する方法を提供するものである。

本発明のさらに他の目的は、ブロモメチルカルボスチリル（2）からの目的のレバミピド（1）を製造する過程で、アシル化直前のカルボスチリルアミノ酸化合物（5）に不純物として混在する6－ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物（11）を選択的に還元して有用なカルボスチリルアミノ酸化合物（5）に変換させることによって該不純物を除去し、もって、目的とする高純度のレバミピドをより高収率で製造する方法を提供するものである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0018】

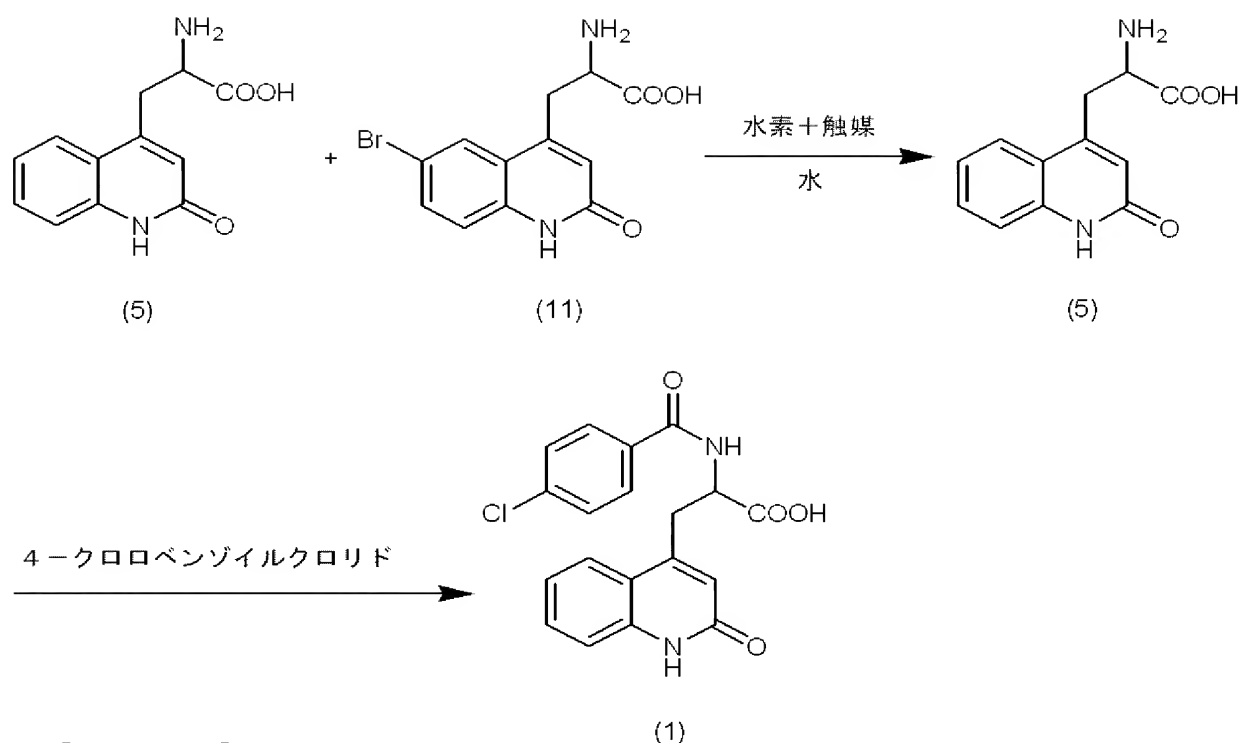
本発明によれば、不純物として6－ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物（11）を含有するカルボスチリルアミノ酸化合物（5）またはその塩を、塩基性の水溶液中、水素及び触媒の存在下で還元処理することにより、不純物である6－ブロモ体（11）のみを選択的に還元してカルボスチリルアミノ酸化合物（5）に変換し、次いで、該カルボスチリルアミノ酸化合物（5）を、塩基性水溶液中、4－クロロベンゾイルクロリドでアシル化させることにより、目的のレバミピド（1）を得ることができる。この本発明の方法を下記の反応式4に示す。

#### 【0019】



【化 6】

反応式 4



【0020】

本発明方法は、不純物除去方法として一般に採用されている、溶媒による再結晶や触媒による分散洗浄操作、或いはカラムクロマトグラフィーなどによる方法ではなく、還元反応を利用した精製方法であって、主成分そのものを還元するのではなく、主成分に混在する不純物を主成分そのものに変換して純度を高める精製方法であり、このような一般的でない精製方法を採用することによって、目的のレバミピドをより高収率で製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

本発明において、6-ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物(11)を不純物として含有するカルボスチリルアミノ酸化合物(5)の塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩などの無機酸塩、ナトリウム塩、リチウム塩などのアルカリ金属塩を例示できる。

【0022】

本発明方法を実施するには、不純物の6-ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物(11)を含有するカルボスチリルアミノ酸化合物(5)またはその塩に水および塩基性化合物を加えて、塩基性水溶液を調製する。この際加える水は、不純物含有カルボスチリルアミノ酸化合物(5)またはその塩1重量部に対して通常水5～50重量部程度である。

【0023】

また塩基性の水溶液とするために加える塩基性化合物としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウムなどの無機塩基性化合物が例示でき、その量は、好ましくは水溶液のpHが14以下の塩基性となるように加える。但し、該不純物含有のカルボスチリルアミノ酸化合物(5)が、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩などの金属塩である場合は、その水溶液は塩基性を示すため、必ずしも新たに塩基性化合物を加えなくてもよい。

【0024】

本発明において、該不純物の6-ブロモカルボスチリルアミノ酸化合物(11)を選択

的に還元するために使用する触媒としては、例えば、パラジウム系触媒やニッケル系触媒などが例示できるが、このうち、展開ラネーニッケル触媒が好ましい。使用する触媒の量は、該不純物含有カルボスチリルアミノ酸化合物（５）またはその塩１重量部に対して、通常０．０１～０．５０重量部程度、好ましくは０．０２～０．２０重量部程度である。

#### 【００２５】

本発明における還元反応は、通常常圧～１０気圧の水素雰囲気下、好ましくは常圧～４気圧の水素雰囲気下で行い、通常０～４０℃、好ましくは１０～３０℃で行う。この還元反応は、攪拌下で行うことにより、より有利に進行する。

#### 【００２６】

還元反応終了後、触媒を除いて得られるカルボスチリルアミノ酸化合物（５）の塩基性水溶液に４-クロロベンゾイルクロリドを加えて、アシル化させて所望のレバミピド（１）を得る。このアシル化反応は常法によって行うことができ、例えば、ショットテンバウム法により容易に行うことが出来る。

#### 【００２７】

上記アシル化反応に用いられる４-クロロベンゾイルクロリドの使用量はカルボスチリルアミノ酸化合物（５）１モルに対して等モル、好ましくは等モル～２倍モル量である。

#### 【００２８】

該アシル化反応は、上記触媒を除去して得られるカルボスチリルアミノ酸化合物（５）の塩基性水溶液に、所望によりさらに塩基性化合物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）を添加し、４-クロロベンゾイルクロリドをそのまま、あるいはアセトン、アセトニトリル、酢酸エチルなどの有機溶媒溶液を加えて－１０℃～１００℃程度で、好ましくは約０℃～３６℃で、５分～１５時間程度行われる。

#### 【実施例】

#### 【００２９】

以下に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明する。

#### 【００３０】

##### 実施例１

HPLC分析で１．０９％の２-アミノ-３-〔６-ブromo-2（１H）キノリン-4-イル〕プロピオン酸（式（１１）の化合物）を不純物として含む、HPLC分析で純度９８．５６％の２-アミノ-３-〔２（１H）キノリン-4-イル〕プロピオン酸一塩酸塩二水和物（式（５）の化合物）１０gに、水２００ml及び２５％の水酸化ナトリウム水溶液１０mlを加えて溶解した。この水溶液に５０％含水展開ラネーニッケル触媒２gを加えて、２気圧の水素雰囲気下、室温で２時間攪拌した後、触媒を濾過した。尚、２時間攪拌後のHPLC分析で、２-アミノ-３-〔６-ブromo-2（１H）キノリン-4-イル〕プロピオン酸（式（１１）の化合物）は０．０１％、２-アミノ-３-〔２（１H）キノリン-4-イル〕プロピオン酸（式（５）の化合物）は９９．７３％であった。次に、触媒を濾過した水溶液に２５％の水酸化ナトリウム水溶液１０mlを加えた後、４-クロロベンゾイルクロリド１０gのアセトン５０ml溶液を氷冷下で滴下した。滴下終了後、塩酸酸性とし、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を水及びアセトンで洗浄し、約８０℃で温風乾燥して、１１．７g（収率９６．２％、HPLC分析の純度９９．６０％）のレバミピド（１）を得た。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【００３１】

本発明の方法によれば、一般的な精製方法では効率的に除去できない不純物の６-ブromo化合物を、選択的に還元することで所望の化合物に変換してその純度を高めることができるため、主成分の損失を全く伴わない非常に効率的な精製方法が提供される。したがって、本発明方法は、より高純度なものを要求される医薬品のレバミピドの工業的な製法に有利に用いられる。

本発明方法によれば、また、その還元反応における溶媒として水を使用し、比較的短時

間のうちに温和な条件で実施できるため、目的化合物の大量合成時における操作が簡単である。さらに、前工程の還元反応終了後に、触媒を濾過して除いた塩基性水溶液のままで、次の段階のアシル化反応に供することができ、目的のレバミピドが高収率で得ることができるため、本発明は、レバミピドの大量合成に極めて有効である。

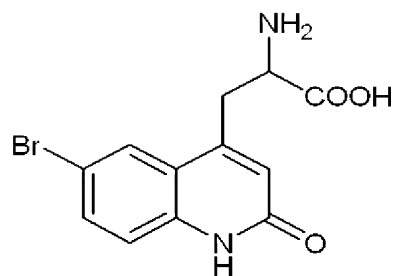
【書類名】 要約書

【要約】

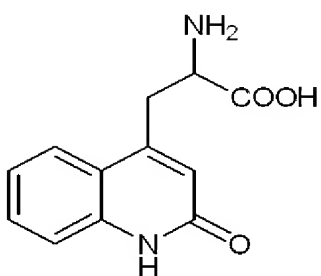
【課題】 本発明は医薬として有用なレバミピドをより容易に、高純度且つ高収率で製造できる改善された方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、不純物として式（１１）の化合物を含有する式（５）のカルボスチリルアミノ酸化合物またはその塩を、塩基性水溶液中、水素及び触媒の存在下に還元して、不純物の化合物（１１）を選択的に還元してカルボスチリルアミノ酸化合物（５）に変換し、次いで、塩基性水溶液中、該化合物（５）をアシル化して、式（１）のレバミピドを得るレバミピドの改良製法。

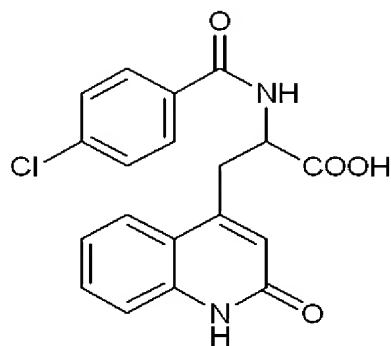
【化１】



(11)



(5)



(1)

【選択図】 なし

## 出願人履歴

0 0 0 2 0 6 9 5 6

19900827

新規登録

東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
大塚製薬株式会社